

Monika Lichodziejewska-Niemierko^{1,2}, Aleksandra Kicińska¹, Bolestaw Rutkowski¹¹Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego²Zakład Medycyny Paliatywnej Katedry Medycyny Rodzinnej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Wpływ ciąży na funkcję i strukturę nerek

STRESZCZENIE

Podczas fizjologicznej ciąży w organizmie kobiety zachodzi wiele zmian adaptacyjnych koniecznych do zapewnienia optymalnych warunków rozwoju i wzrastania płodu. Jednym z narządów, które podlegają istotnym zmianom morfologicznym i funkcjonalnym, są nerki. Zachodzące zmiany są bezpośrednim skutkiem zmian hemodynamicznych. Dochodzi do powiększenia objętości nerek oraz poszerzenia układu kielichowo-miedniczkowego wraz z moczowodami i pęcherzem

moczowym. Zwiększa się przesączanie kłębuszkowe, co pociąga za sobą spadek stężenia kreatyniny, mocznika, kwasu moczowego w surowicy. Wzrasta resorpcja zwrotna sodu i wody na skutek wzmożonej aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron. W fizjologicznej ciąży stwierdza się zwiększone wydalanie z moczem glukozy, białka, wapnia, dwuwęglanów. Obserwowane zmiany ustępują w ciągu kilku tygodni po porodzie.

Forum Nefrologiczne 2009, tom 2, nr 4, 250–253

Słowa kluczowe: ciąża, nerki, fizjologia

►Największy wpływ na układ krwionośny i pracę nerek u kobiet w ciąży ma relaksyna◄

Podczas prawidłowo przebiegającej ciąży zachodzą zmiany zarówno miejscowe, jak i ogólne, które w znaczący sposób przekształcają dotychczasowe warunki homeostazy organizmu kobiety. Są to zmiany o charakterze przystosowawczym w celu zapewnienia optymalnych warunków do rozwoju i wzrastania płodu.

Już w pierwszych tygodniach ciąży, na skutek obecności wysokich stężeń progesteronu produkowanego w pierwszych dniach przez ciało żółte i następnie przez łożysko, a także wskutek działania innych hormonów łożyskowych (estrogeny, laktogen łożyskowy, prostaglandyny) [1] oraz relaksyny produkowanej przez jajniki, dochodzi do zmian w układzie sercowo-naczyniowym [2]. Hormony ciążowe, wpływając na mięśniówkę gładką naczyń krwionośnych, doprowadzają do rozszerzenia naczyń obwodowych. Dochodzi do zwiększenia łożyska naczyniowego i spadku ciśnienia tętniczego krwi. Dodatkowo, prostaglandyny wytwarzane przez łożysko mogą być odpowiedzialne za zmniejszoną w prawidłowej ciąży wrażliwość ściany naczyniowej na presyjne

działanie angiotensyny II [3]. Wyniki ostatnich badań dowodzą, że największy wpływ na układ krwionośny i pracę nerek u kobiet w ciąży ma relaksyna. Hormon ten zwiększa przepływ krwi w nerkach i usprawnia proces filtracji. Ponadto powoduje rozluźnienie ścian naczyń przez pobudzenie produkcji tlenu azotu w komórkach śródbłonna. Dochodzi do zwiększenia średnicy naczyń, a w następstwie do spadku ciśnienia tętniczego krwi [4].

W kolejnych tygodniach ciąży wzrasta objętość krwi krążącej, co doprowadza do zwiększonego przepływu krwi przez niektóre narządy (zwłaszcza macicę, nerki, skórę). Całkowity wzrost objętości krwi krążącej dochodzi do 20–25% wartości wyjściowej [5]. Takie zmiany można obserwować od 14. do 16. tygodnia ciąży, kiedy to organizm kobiety zatrzymuje duże ilości wody. Pod koniec ciąży retencji ulega nawet 6–8,5 litra wody. W rezultacie dochodzi do wzrostu minutowego rzutu serca prawie o 50% (6 l/min) [5].

Zmiany w pozostałych narządach są właściwie skutkiem modulacji, jakie zachodzą w układzie sercowo-naczyniowym (tab. 1). Już

Adres do korespondencji:
dr hab. n. med.

Monika Lichodziejewska-Niemierko
Klinika Nefrologii, Transplantologii
i Chorób Wewnętrznych GUMed
ul. Dębinki 7, 80–952 Gdańsk,
tel.: (058) 349 28 22
faks: (058) 341 68 78

70 lat temu opisano zmiany hemodynamiczne zachodzące w ciąży oraz ich wpływ na funkcję nerek. W nerkach kobiety ciężarnej dochodzi do hiperperfuzji i hiperfiltracji [6].

U zdrowej kobiety w wieku prokreacyjnym zmiany adaptacyjne nerek, jakie zachodzą w ciąży, można obserwować pod koniec każdego cyklu miesięczkowego. W okresie przedmiesiączkowym wielkość przesączania kłębuszkowego (GFR, *glomerular filtration rate*) wzrasta o 10–20%. Jeśli cykl miesięczkowy nie zakończy się krwawieniem z powodu poczęcia, wówczas GFR ulega dalszemu wzrostowi, aż do 55% wartości sprzed ciąży [7]. Zwiększenie przesączania kłębuszkowego i wzrost przepływu nerkowego podczas fizjologicznej ciąży są bezpośrednio wynikiem wzrostu całkowitej objętości osocza. Wartość GFR osiąga swoje maksimum około 16.–20. tygodnia ciąży, kiedy przepływ krwi przez nerki jest największy — wzrasta o 75% w porównaniu z okresem przedciążowym. Hiperwoleミア pojawiająca się w ciąży fizjologicznej jest z kolei warunkowana zatrzymywaniem sodu i w konsekwencji wody przez wysoką aktywność hormonu antydiuretycznego (ADH) oraz układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) [8]. Retencja sodu w ciąży fizjologicznej dochodzi do 500–700 mEq, a według innych źródeł nawet do 900 mEq [8, 9]. W prawidłowej ciąży prawie dwukrotnie wzrasta aktywność angiotensynogenu, angiotensyny oraz aldosteronu, a aktywność reniny osoczowej wzrasta aż 5–10-krotnie [1].

Uruchomienie wyżej opisanych mechanizmów adaptacyjnych prowadzi do zwiększenia unaczynienia i przyrostu podścieliska nerek. Z tego względu objętość nerek kobiet w ciąży wzrasta o ponad 30%, a ich wymiar podłużny zwiększa się o około 1 cm [10]. Ponadto wpływ hormonów ciążowych na rozluźnienie mięśniówki gładkiej dróg moczowych doprowadza do poszerzenia układu kielichowo-miedniczkowego oraz moczowodów (choć najnowsze badania wskazują, że główną i jedyną przyczyną poszerzenia moczowodów w ciąży jest mechaniczny ucisk). Tak zwane fizjologiczne wodonercze stwierdza się u około 90% ciężarnych już w 6.–10. tygodniu ciąży. Poszerzenie dróg moczowych u kobiet ciężarnych zwiększa martwą przestrzeń, w której dochodzi do zatrzymywania moczu. W trzecim trymestrze ciąży pojemność pęcherza moczowego wzrasta do 1000 ml, a łączna pojemność kielichów, miedniczki i moczowodu zwiększa się z 5–10 ml do 50 ml. Ma to swoje odzwierciedlenie w ocenie czynności nerek kobiety ciężarnej i stwarza do-

Tabela 1. Zmiany ogólnoustrojowe wpływające na funkcję nerek oraz zmiany w nerkach zachodzące w fizjologicznej ciąży [1, 5, 11, 15]

Zmiany w przebiegu ciąży	
Objętość osocza	↑ o 30–40% (1500 ml) — szczyt w 32. tyg.
Ciśnienie tętnicze krwi	↓ o 10–20% (10 mm Hg) — najniższe w 16.–20. tyg.
Minutowy rzut serca	↑ o 50% (do 7,34 l/min) — szczyt w 34. tyg.
Zmiany morfologiczne w układzie moczowym	↑ objętości nerki o 30% (przyrost podścieliska i unaczynienia), ↑ wymiaru podłużnego o 1–1,5 cm, ↑ pojemności UKM-ów oraz pęcherza moczowego
Nerkowy przepływ osocza	↑ o 75% — szczyt w 34. tyg.
Filtracja kłębuszkowa (GFR)	↑ o 55% (o 150–200 ml/min)
Stężenie kreatyniny w osoczu	↓ do 0,4–0,6 mg/dl
Stężenie mocznika w osoczu	↓ do 9 mg/dl
Wydalanie glukozy z moczem	↑ 1–10 g/dobę
Wydalanie białka z moczem	↑ do 300 mg/dobę
Retencja sodu	↑ do 900 mEq
Retencja potasu	↑ do 350 mEq
Wzrost wydalania z moczem:	kwasu moczowego, wapnia, dwuwęglanów, aminokwasów, szczawianów, cytrynianów, kwaśnej glikoproteiny, magnezu

godne warunki do rozwoju infekcji dróg moczowych, w tym bezobjawowej bakteriurii [11].

Konsekwencją wzrostu filtracji kłębuszkowej w ciąży do około 150–200 ml/min jest obniżenie stężenia kreatyniny w osoczu o około 0,4 mg/dl. Wartości osoczowego stężenia kreatyniny uznawane za prawidłowe u kobiet nieciężarnych mogą wskazywać na upośledzoną czynność nerek u kobiet w ciąży. Prawidłowe stężenie kreatyniny w osoczu u kobiet ciężarnych wynosi 0,4–0,8 mg/dl [12].

Zmiany w nerkach podczas prawidłowej ciąży dotyczą także funkcji cewek nerkowych. W istotny sposób zmienia się przesączanie i wydalanie wielu substancji. Z tego względu w przypadku prawidłowej ciąży mamy do czynienia z fizjologicznym białkomoczem, fizjologiczną glikozurią czy fizjologiczną aminocydurią.

U kobiet ciężarnych z prawidłowym stężeniem glukozy w surowicy niejednokrotnie występuje glikozuria. Dzieje się tak z powodu zwiększonego przesączania glukozy w cewkach proksymalnych kłębuszka wskutek wzrostu GFR. W prawidłowej ciąży okresowe wydalenie glukozy z moczem jest zjawiskiem fizjolo-

►►Wartość GFR osiąga swoje maksimum około 16.–20. tygodnia ciąży, kiedy przepływ krwi przez nerki jest największy — wzrasta o 75%◄◄

»Stwierdzenie podwyższonych wartości stężenia kwasu moczowego we krwi kobiety w zaawansowanej ciąży (po 25. tygodniu) może wskazywać na rozwijający się stan przedrzucawkowy«

gicznym, występującym u około 5–15% ciężarnych, a ilość wydalanej glukozy na dobę może się wahać od 1 do 10 g [13]. Należy jednak podkreślić, że utrzymywanie się takiego stanu wymaga dalszej diagnostyki.

We wczesnym okresie ciąży stężenie kwasu moczowego w osoczu spada o 25% z powodu zwiększonego klirensu nerkowego tego związku. Kwas moczowy, będący końcowym produktem przemiany purynowej, ulega reabsorpcji i jest wydzielany w cewce proksymalnej. W trzecim trymestrze ciąży dochodzi do spadku klirensu kwasu moczowego w cewkach nerkowych. Nie wzrasta jednak stężenie tego związku we krwi, prawdopodobnie na skutek wzrostu całkowitej objętości krwi krążącej. Stwierdzenie podwyższonych wartości stężenia kwasu moczowego we krwi kobiety w zaawansowanej ciąży (po 25. tygodniu) może wskazywać na rozwijający się stan przedrzucawkowy. Z tego względu monitorowanie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi ciężarnej może służyć do różnicowania między rzucawką a innymi stanami przebiegającymi z nadciśnieniem tętniczym [14].

Ciąża jest stanem fizjologicznej alkalozji oddechowej i wyrównawczej kwasicy metabolicznej. Wynikające z tego faktu zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej są kompensowane przy udziale nerek. Niski poziom $p\text{CO}_2$ we krwi tętniczej matki ułatwia odbieranie tlenu przez łożysko. Jest to zatem zmiana adaptacyjna, która ma zapewnić optymalne stężenie tlenu w krążeniu płodowym. Konsekwencją alkalozji oddechowej spowodowanej hiperwentylacją prowokowaną między innymi przez progesteron jest wzrost produkcji i wydalania dwuwęglanów przez cewki nerkowe [1].

W prawidłowej ciąży wskutek zwiększonej filtracji kłębuszkowej dochodzi do hiperkalcemii. Jednocześnie ilość przefiltrowywanych szczawianów, cytrynianów, kwaśnej glikoproteiny, a także magnezu, które hamują tworzenie kamieni moczowych, jest zwiększona. Działanie ochronne wykazuje także białko Tamm-Horsfalla. Z tego względu w ciąży niezwykle rzadko dochodzi do powstania kryształów w cewkach zbiorczych czy kielichach nerkowych i do rozwoju kamicy [8, 15].

Stężenie potasu u kobiety ciężarnej jest o około 3 mEq niższe niż przed ciążą. Pomimo wysokiego stężenia aldosteronu, nie stwierdza się utraty tego pierwiastka z moczem, przeciwnie — wykazano retencję potasu w ustroju kobiety ciężarnej. Całkowite zatrzymanie tego pierwiastka wynosi 350 mmol, z czego 200 mmol

wchodzi w skład jaja płodowego. Zdolność nerek do zatrzymywania potasu wynika prawdopodobnie z działania progesteronu. Duże ilości potasu są niezbędne do prawidłowego rozwoju płodu i łożyska [5].

Niektórzy badacze uważają, że w ciąży fizjologicznej nie powinno w ogóle występować białko w moczu — proteinuria, a także albuminuria czy też mikroalbuminuria [16]. Jeśli u kobiety ciężarnej stwierdzi się białkomocz, należy zawsze wykluczyć infekcję dróg moczowych. Powszechnie uważa się, że po 20. tygodniu ciąży niewielki białkomocz — nieprzekraczający 300 mg na dobę — jest zjawiskiem fizjologicznym w niepowikłanej ciąży i występuje na skutek zwiększenia GFR [12].

Zmiany w osadzie moczu kobiet ciężarnych są kolejnym zjawiskiem, które można zaobserwować w fizjologicznej ciąży. Wraz z zaawansowaniem wieku ciążowego wzrasta liczba leukocytów w osadzie moczu, czemu zwykle towarzyszy niewielki białkomocz. Ucisk struktur płodowych oraz zmiany w pęcherzu moczowym polegające na przekrwieniu jego ściany mogą prowadzić do mikrohematurii. Liczba erytrocytów wydalanych na dobę nie powinna jednak przekraczać 2500. Zarówno leukocyturia, jak i erytrocyturia mogą być zjawiskiem fizjologicznym w prawidłowej ciąży, mimo to ich obecność nakazuje diagnostykę w kierunku zakażenia układu moczowego. Ponadto w osadzie moczu można obserwować wzrost liczby wałeczków szklitych oraz obecność aminokwasów. Mocz kobiet ciężarnych ma mniejszy ciężar właściwy. Zdolność zagęszczania moczu w ciąży jest upośledzona i najpewniej związana ze zwiększoną objętością wody w ustroju. Zarówno upośledzenie zdolności zagęszczania moczu, jak i inne stany prowadzące do pogorszenia funkcji zagęszczania moczu (np. ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek) mogą być powodem odwodnienia i spadku filtracji kłębuszkowej u kobiet ciężarnych [5, 15].

Nerka jako narząd wewnętrzwydzielniczy podczas prawidłowej ciąży zwiększa produkcję erytropoetyny, reniny oraz aktywnej postaci witaminy D3. Wzrost wydzielania erytropoetyny powoduje zwiększenie masy czerwono-krwinkowej nawet do 800 ml, jednak wobec proporcjonalnie większego przyrostu objętości osocza obserwuje się spadek liczby erytrocytów, hematokrytu i stężenia hemoglobiny. Wydzielanie erytropoetyny u ciężarnej nie jest pobudzane hipoksemią (hiperwentylacja u ciężarnych) ani niedokrwistością (wspomniana

»Jeśli u kobiety ciężarnej stwierdzi się białkomocz, należy zawsze wykluczyć infekcję dróg moczowych«

wcześniej zwiększona masa krwinek czerwonych), a najprawdopodobniej jest związane ze zmienionym stanem hormonalnym (ludzki lakto-gen łożyskowy HPL). Stężenie hemoglobiny w tej „fizjologicznej niedokrwistości” zazwyczaj nie jest niższe niż 10 g/dl.

Z kolei stężenie aktywnej postaci witaminy D3 wzrasta ponad dwukrotnie w porównaniu z okresem przedciążowym, ale nie powoduje wzrostu stężenia wapnia w osoczu. Dzie-

je się tak na skutek zwiększonego zużycia tego pierwiastka przez tworzące się struktury kostne rozwijającego się dziecka, a także z powodu hiperkalciurii i wzrostu stężenia parathormonu [8].

Procesy adaptacyjne zachodzące w nerkach podczas fizjologicznej ciąży mają zwykle charakter odwracalny. Podobnie jak zmiany dotyczące układu krążenia, ustępują po kilku tygodniach od rozwiązania.

Piśmiennictwo

1. Lindheimer M.D., Conrad K.P., Umans J.G. The normal and diseased kidney in pregnancy. W: Schrier R.W. (red.). Diseases of the kidney and urinary tract. T. 3. Wyd. 8. Lippincott Williams and Wilkins, Filadelfia 2007; 1909–1940.
2. Conrad K.P. Mechanisms of renal vasodilation and hyperfiltration during pregnancy. J. Soc. Gynecol. Invest. 2004; 11 (7): 438–448.
3. Tolledo O.E. Renin and angiotensin system in normal and toxæmic pregnancy. Angiotensin infusion test. Am. J. Obstet. Gynecol. 1966; 96–141.
4. Conrad K.P., Novak J. Emerging role of relaxin in renal and cardiovascular function. Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2004; 287 (2): R250–R261.
5. Pisarski T., Pawelczyk L. Zmiany ogólnoustrojowe w przebiegu ciąży. W: Pisarski T. (red.). Położnictwo i ginekologia. Wydawnictwo PZWL, Warszawa 1998; 282–285.
6. Chesley L.C., Chesley E.R. The diodrast clearance and renal blood flow in normal pregnant and non-pregnant women. Am. J. Physiol. 1939; 127: 731–737.
7. Van Beck E., Houben A., van Es P.N. i wsp. Peripheral haemodynamics and renal function in relation to the menstrual cycle. Clin. Sci. 1996; 91: 163–168.
8. Williams D. Renal disease in pregnancy. Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine 2007; 17 (5): 147–153.
9. Lindheimer M.D., Katz A.I. The kidney in pregnancy. NEJM 1970; 283: 20.
10. August P., Podymow T. The kidney in pregnancy. W: Greenberg A. (red.). Primer on kidney diseases. Wyd. 5. Saunders, Philadelphia 2009; 404–412.
11. Markwitz W., Oko A. Choroby nerek. W: Bręborowicz G.H. (red.). Ciąża wysokiego ryzyka. Wyd. 2. Ośrodek Wydawnictw Naukowych, Poznań 2006; 719–728.
12. Maynard S.E., Thadnan R. Pregnancy and the kidney. J. Am. Soc. Nephrol. 2009; 20: 14–22.
13. Gerbasi F., Bottoms S., Farag A. i wsp. Increased intravascular coagulation associated with pregnancy. Obstet. Gynecol. 1990; 75: 385.
14. Davison J.M., Dunlop W. Renal hemodynamics and tubular function in normal human pregnancy. Kid. Int. 1980; 18: 152–161.
15. Lichodziejewska-Niemierko M., Rutkowski B. Nerki a ciąża. W: Książek A., Rutkowski B. (red.). Nefrologia. Wyd. Czelej, Lublin 2004; 607–617.
16. Bar J., Hod M., Erman A. i wsp. Microalbuminuria in early pregnancy in normal and high-risk patients. Early Pregnancy 1996; 2 (3): 197–200.